

คำนำ

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์นี้ เป็นงานวิจัยที่ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก ทุนอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปี 2553 และเงินสนับสนุนบางส่วนจากกลุ่มวิจัยเมลาโตนิน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในการดำเนินงานวิจัย ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์เมลาโตนินให้อยู่ในรูป เอไมด์ ซึ่ง จะได้สารอนุพันธ์ที่น่าจะมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และต้านมะเร็ง และเพื่อทดสอบหาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ทั้ง 2 ฤทธิ์ในข้างต้นด้วย

จากผลการดำเนินงานวิจัย ทำให้ได้ข้อมูลทางวิชาการที่เป็นประโยชน์ และเป็นแนวทางในการพัฒนาอนุพันธ์อื่นๆต่อไป รวมถึงได้ข้อมูลเบื้องต้น และแนวทางในการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของเมลาโตนินและสารอนุพันธ์ ต่อตัวรับเมลาโตนินชนิดที่ 1 ต่อไป

อ.ดร. เพลินทิพย์ ภูทองกิ่ง
ผู้ดำเนินงานวิจัย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยชิ้นนี้เกิดขึ้นและสำเร็จได้ด้วยการสนับสนุนการวิจัย ประเภทอุดหนุนทั่วไป มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประจำปี 2553 ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้ด้วย อีกทั้งการสนับสนุนจาก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้อำนวยความสะดวก และสถานที่ในการทำงานวิจัย ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รศ.ดร. นาถธิดา วีระปรียากุล คณะเภสัชศาสตร์ และ รศ.ดร. สหพัฒน์ บัณฑิตรักษ์ คณะเทคนิคการแพทย์ ที่ช่วยนำสารอนุพันธ์ไปทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็ง และขอขอบพระคุณ รศ.ดร. นุจรี ประทีปะวณิช จอห์นส และกลุ่มวิจัยเมลาโทนิน ที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัยบางส่วน

อ.ดร. เพลินทิพย์ ภูทองกิ่ง
ผู้ดำเนินงานวิจัย

สารบัญ

คำนำ	ก
กิตติกรรมประกาศ	ข
สารบัญ	ค
สารบัญตาราง	ง
สารบัญรูปภาพ	จ
บทที่ 1 : บทนำ	1
บทที่ 2 : ทบทวนวรรณกรรม	4
- กระบวนการสร้างเมลาโทนินในร่างกาย	5
- ฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระของเมลาโทนิน	6
- การฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ	9
- กลไกการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งของเมลาโทนิน	11
บทที่ 3 : การทดลอง	15
- การสังเคราะห์อนุพันธ์	16
- การฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ	23
- การฤทธิ์ต้านมะเร็ง	25
บทที่ 4 : ผลการทดลอง	26
- การสังเคราะห์สารเมลาโทนิน	26
- การฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ	27
- การฤทธิ์ต้านมะเร็ง	28
บทที่ 5 : สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง	34
เอกสารอ้างอิง	36
ประวัติผู้วิจัย	41
ภาคผนวก1	45
ภาคผนวก2	51

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงตำแหน่งและหน้าที่ของตัวรับเมลาโท닌ชนิดที่ 1 และ 2	12
ตารางที่ 2 แสดงสภาวะทางเคมีและปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้	26
ตารางที่ 3 แสดง % inhibition ของ melatonin และสารอนุพันธ์ด้วยวิธี	28
ตารางที่ 4 แสดง % cytotoxicity และ % apoptosis ของเมลาโท닌 และ Melphalan ในเซลล์ชนิดต่างๆ	29
ตารางที่ 5 แสดง % cytotoxicity (เทียบกับ Melphalan) ของเมลาโท닌 และอนุพันธ์ และ ในเซลล์ชนิดต่างๆ	30

สารบัญรูป

รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของ melatonin และสารที่มีโครงสร้างใกล้เคียง	3
รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งที่จะทำการดัดแปลงโครงสร้าง เพื่อศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งในเบื้องต้น	3
รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเมลาโท닌กับเวลาในช่วงวันของมนุษย์	5
รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการสร้างเมลาโท닌ในแต่ละช่วงอายุของมนุษย์	5
รูปที่ 5 แสดงกระบวนการสร้าง melatonin จาก Tryptophan	6
รูปที่ 6 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ antioxidant ของ melatonin	7
รูปที่ 7 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ melatonin แบบ direct mechanism	7
รูปที่ 8 แสดงลักษณะโครงสร้างของตัวรับเมลาโท닌ชนิดที่ 1 (MT ₁) และชนิดที่ 2 (MT ₂)	11
รูปที่ 9 แสดงส่วนที่จำเป็นในการจับกับตัวรับเมลาโท닌 (melatonin receptor)	13
รูปที่ 10 แสดง หมู่ การเกาะของหมู่ methyl ที่ตำแหน่งที่ 6 ต่อการจับกับ MT ₁	13
รูปที่ 11 แสดง หมู่ การเกาะของหมู่ methyl ที่ตำแหน่งที่ 4 ต่อการจับกับ MT ₁	14
รูปที่ 12 แสดงการจัดวางตัวหมู่ methyl ที่มีผลต่อการจับกับ MT ₁	14
รูปที่ 13 แสดงหมู่ที่จำเป็นบนโครงสร้างหลักของเมลาโท닌ที่มีผลต่อการจับกับ MT ₁	14
รูปที่ 14 แสดงโครงสร้างของสารอนุพันธ์ ที่สังเคราะห์ได้	27
รูปที่ 15 แสดง % cytotoxicity ของเมลาโท닌ต่อเซลล์ชนิดต่างๆ ที่ความเข้มข้น ตั้งแต่ 10-500 µg/ml	29
รูปที่ 16 แสดง % cytotoxicity ของเมลาโท닌และอนุพันธ์ ต่อเซลล์ U937 ที่ความเข้มข้น ตั้งแต่ 10-500 µg/ml	31
รูปที่ 17 แสดง % cytotoxicity ของเมลาโท닌และอนุพันธ์ ต่อเซลล์ MOLT-4 ที่ความเข้มข้น ตั้งแต่ 10-500 µg/ml	31
รูปที่ 18 แสดง % cytotoxicity ของเมลาโท닌และอนุพันธ์ ต่อเซลล์ Jurkat ที่ความเข้มข้น ตั้งแต่ 10-500 µg/ml	32
รูปที่ 19 แสดง % cytotoxicity ของเมลาโท닌และอนุพันธ์ ต่อเซลล์ Lymphocyte ที่ความเข้มข้น ตั้งแต่ 10-500 µg/ml	32

รูปที่ 20 แสดง % cytotoxicity ของเมลาโทนินและอนุพันธ์	
ต่อเซลล์ HepG2 ที่ความเข้มข้น ตั้งแต่ 10-500 µg/ml	33
รูปที่ 21 แสดง % cytotoxicity ของเมลาโทนินและอนุพันธ์	
ต่อเซลล์ Vero ที่ความเข้มข้น ตั้งแต่ 10-500 µg/ml	33
รูปที่ 22 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
melatonin จาก nitric oxide assay	46
รูปที่ 23 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
melatonin acetate จาก nitric oxide assay	46
รูปที่ 24 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
benzoyl melatonin จาก nitric oxide assay	47
รูปที่ 25 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
naphthoyl melatonin จาก nitric oxide assay	47
รูปที่ 26 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
Quercetin จาก nitric oxide assay	48
รูปที่ 27 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
melatonin จาก TBAR assay	48
รูปที่ 28 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
melatonin acetate จาก TBAR assay	49
รูปที่ 29 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
benzoyl melatonin จาก TBAR assay	49
รูปที่ 30 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง %inhibition กับความเข้มข้นของ	
naphthoyl melatonin จาก TBAR assay	50